

第89回松本歯科大学学会（例会）

■日時：2019年11月21日(木) 17：30～18：15

■会場：本館1階ラウンジ

■すべてポスター発表です。

ポスター貼付時間 11月20日(水) 16：30
～11月21日(木) 9：30

プログラム

17：30 開会の辞 川原 一祐 学長

一般演題Ⅰ：ポスター発表

17：35～ 座長 谷山 貴一 講師

1. マウスマクロファージ系細胞 RAW264.7に対する生姜および乾姜の抗炎症作用メカニズムの検討

○荒 敏昭，十川紀夫
(松本歯大・歯科薬理)

2. 活性型ビタミン D₃は，骨芽細胞のビタミン D 受容体を介して骨吸収と軟組織の石灰化を促進する

○森 智紀¹，堀部寛治²，小出雅則^{1,3}，高橋直之³，
宇田川信之^{1,4}，中道裕子^{1,3}
¹(松本歯大院・機能解析)，²(松本歯大・口腔解剖)，
³(松本歯大・総歯研・機能解析)，⁴(松本歯大・口腔生化)

3. 舌癌患者に対する口腔内超音波検査の有用性とその課題

○黒岩博子¹，長内 秀¹，杉野紀幸¹，芳澤享子²，田口 明¹
¹(松本歯大・歯科放射線)，²(松本歯大・口腔顎顔面外科)

4. 高齢者における認知程度と口腔機能及び現在歯数との関連

○印南 稔¹，内川竜太郎²，志倉興紀¹，富田美穂子¹
¹(松本歯大院・健康政策)，²(松本歯大・歯科保存)

5. 進行性筋ジストロフィー症における全身麻酔経験

—Duchenne 型 2 例, 福山型 5 例の検討—

○小川さおり, 谷山貴一, 上田敬介, 遠藤理香, 長江麻帆, 澁谷 徹
(松本歯大・歯科麻酔)

18 : 15 最優秀発表賞授与

閉会の辞 高橋 直之 総合歯科医学研究所長

〔一般演題Ⅰ：ポスター発表〕

1. マウスマクロファージ系細胞 RAW264.7に対する生姜および乾姜の抗炎症作用メカニズムの検討

○荒 敏昭, 十川紀夫

(松本歯大・歯科薬理)

【目的】これまでに我々は、数種類の漢方薬（葛根湯、小柴胡湯、半夏瀉心湯、真武湯、人參湯、黄連湯）がヒト歯肉線維芽細胞を LPS で刺激した際に産生されるプロスタグランジン（PG）E₂量を低下させること、およびそのメカニズムを報告してきた。さらに、これらの漢方薬を構成する生薬のうち生姜および乾姜が PGE₂産生量を強く抑制することを報告してきた。生姜と乾姜に含まれる代表的な成分の一つである6-ショウガオール（6-SG）は COX-2の発現を抑制することで PGE₂産生量を低下させることが報告されている。しかし6-SG は脂溶性が高いことから、熱水抽出される漢方薬に含まれる量は少ないと考えられる。また、臨床で使用する場合には6-SG 単独ではなく、生薬を組み合わせた漢方薬の状態で使用される。そのため、漢方薬あるいは生薬単位における作用を検討することが重要である。その一貫として今回は、生姜と乾姜の作用、およびそれらに含まれる6-SG 濃度における作用についてマウスマクロファージ系細胞 RAW264.7を使用して解析した。

【方法】生姜および乾姜は株式会社ツムラから供与された。漢方薬および生薬は、細胞培養用培地に懸濁し、遠心分離後に上清をろ過滅菌したものを使用した。RAW264.7細胞から産生される PGE₂量は ELISA によって測定した。アラキドン酸カスケードの分子の発現量および cPLA₂活性化を誘導することが知られているリン酸化 ERK の程度はウェスタンブロット法で検討した。シクロオキシゲナーゼ（COX）-2活性に対する影響は、細胞を LPS で刺激して6時間後にアラキドン酸を添加して30分間インキュベートし、産生された PGE₂量を測定することで検討した。LPS 刺激時を100%としたときの PGE₂産生量を COX-2活性とした。生薬に含まれる6-SG 量の測定は長野県薬剤師会検査センターに依頼した。

【結果と考察】生姜および乾姜は LPS 刺激による PGE₂産生量を濃度依存的に減少させた。生姜および乾姜ともアラキドン酸カスケードに関与する分子発現および COX-2活性、ERK のリン酸化に影響を与えなかった。今回使用した生姜および乾姜（100μg/ml 溶液）に含まれる6-SG はそれぞれ約60nM と100nM だった。100nM の6-SG を使用した場合にも生姜および乾姜と同様の結果が得られた。以上の結果から、アラキドン酸カスケードにおいて cPLA₂の発現量および活性化、COX-2の発現量および活性に影響を与えないため、生姜および乾姜、6-SG がアラキドン酸カスケードの上流に存在する cPLA₂活性を阻害することで PGE₂産生量を低下させることが示唆された。したがって、従来の抗炎症薬と異なる作用機序で作用を示すことが示された。

以上の結果から、生姜あるいは乾姜を含む漢方薬は炎症性疾患に対して有効であると考えられる。

2. 活性型ビタミン D₃は、骨芽細胞のビタミン D 受容体を介して骨吸収と軟組織の石灰化を促進する○森 智紀¹, 堀部寛治², 小出雅則^{1,3}, 高橋直之³,宇田川信之^{1,4}, 中道裕子^{1,3}¹(松本歯大院・機能解析), ²(松本歯大・口腔解剖),³(松本歯大・総歯研・機能解析), ⁴(松本歯大・口腔生化学)

【目的】ビタミン D₃は腎臓で活性型ビタミン D₃ [1α, 25(OH)₂D₃, 1,25D₃] に代謝され、血流を介して標的組織（小腸、腎臓、骨）に運ばれビタミン D 受容体（VDR）を介して作用する。1,25D₃は小腸では Ca 吸収、腎臓では尿細管の Ca 再吸収、そして骨では骨吸収を促進する。Eldcalcitol (Eld) は 1,25D₃アナログで、VDR を介して作用する。薬理量の Eld を連日投与すると骨量が増加することより、骨粗鬆症治療薬として使用されている。我々は、①薬理量の Eld をマウスに連日投与すると骨吸収が抑制され骨量が増加すること（J Bone Mineral Res 27: 461, 2012）、②骨芽細胞特異的に VDR を欠損したマウス（Ob-VDR-cKO）を作出し、Eld の骨吸収抑制作用は骨芽細胞の VDR を介して起こる

ことを報告した (J Bone Miner Res 32 : 1297, 2017). 本研究では, 1,25D₃大量投与による骨吸収促進と軟組織石灰化が骨芽細胞の VDR を介するか否かを解析した.

【方法】①1,25D₃の投与量を決定するために, C57BL/6マウスに各濃度の1,25D₃ (1, 5, 10, 20 μ g/kg/day) を4日間投与し, 5日目に血清パラメーターを測定した. ②抗 RANKL 抗体は破骨細胞の形成と機能を抑制する抗体である. そこで抗 RANKL 抗体を前投与したマウスに1,25D₃を4日間投与し, 血清パラメーターとおよび体重変化を計測した. ③ Ob-VDR-cKO マウスに1,25D₃を投与して, 同様の解析を行った. ④肺組織をアリザリンレッド染色に供し, 石灰化を評価した.

【結果】①1,25D₃は用量依存的に血清 Ca と血清 CTX-I (骨吸収マーカー) を上昇させた. 投与量 5 μ g/kg 以上の容量では有意差がないことから, 投与量を 5 μ g/kg とした. ② Control マウスに1,25D₃を投与すると, 血清 Ca と血清 CTX-I は上昇したが, 抗 RANKL 抗体を前投与したマウスでは, それらの上昇は抑制された. ③ Ob-VDR-cKO マウスに1,25D₃を投与した場合も, 血清 Ca と血清 CTX-I の上昇は抑制された. ④1,25D₃投与により Control マウスの体重は減少したが, その減少は抗 RANKL 抗体前投与マウス, あるいは Ob-VDR-cKO マウスでは認められなかった. ⑤1,25D₃投与により Control マウスでは, 肺組織の石灰化が認められた. 抗 RANKL 抗体前投与マウスあるいは Ob-VDR-cKO マウスではその石灰化は認められなかった.

【結論】1,25D₃の骨吸収促進作用は骨芽細胞の VDR を介すること, また, 1,25D₃大量投与による体重減少と軟組織石灰化には骨吸収が密接にかかわる可能性が示された.

3. 舌癌患者に対する口腔内超音波検査の有用性とその課題

○黒岩博子¹, 長内 秀¹, 杉野紀幸¹, 芳澤享子², 田口 明¹

¹(松本歯大・歯科放射線), ²(松本歯大・口腔顎顔面外科)

【目的】近年, 口腔癌の診断において造影 CT や造影 MRI, PET/CT が用いられる機会が増加している. 画像診断学的に原発巣の範囲, 頸部リンパ節および遠隔転移を評価することでステージ分類 (TNM 分類) を行い, 治療方針を決定する. 特に口腔癌で多いとされる舌癌では治療方針を決定するため, 早期に TNM 分類を決定することが重要である. CT や MRI はリンパ節転移の診断には有用であるが, 金属アーチファクトや空間分解能の制限などにより原発巣の詳細な診断に苦慮する場合がある. そこで, 本学歯科放射線科では原発巣を直接走査する口腔内超音波検査を実施している. 本報告では舌癌に対する口腔内超音波検査の有用性について述べるとともに, その課題について提言を行う.

【方法】対象は舌縁腫瘍の患者3名で, 口腔内超音波検査は超音波画像診断装置 FC1-X (富士フイルム株式会社, 東京) を用い, 中心周波数を 7 MHz に設定した. ラップで覆った超音波カプラーを被せたリニア型甲状腺用プローブで舌表面を走査した. B モードにて, 舌表面粘膜, 粘膜上皮層, 粘膜下組織, 固有筋層および舌中隔と腫瘍との関係の評価を行った後, 長径, 短径および浸潤の深さ (Depth of Invasion: DOI) を測定した. その後ドプラにて, 腫瘍内部および腫瘍周囲の血流を評価した. 検査は検査歴24年の歯科放射線専門医が行った.

【結果】対象者の CT や MRI の画像所見はいずれも病変が不鮮明で, 明確な範囲の確定には至らなかった. 口腔内超音波検査では全ての症例において DOI が計測可能であり, カラードプラおよびパワードプラでは病変周囲および内部に血流が豊富にみられた.

【考察および結論】DOI を評価する際, 金属アーチファクトや空間分解能の観点から, CT や MRI では病変の範囲の特定はほぼ不可能であった. 一方で口腔内超音波検査ではそれらの影響を受けることなく DOI の評価は可能であった. ただし, 粘膜上皮層から連続する低エコー領域を全て舌癌とするのではなく, 周囲低エコーおよび高血流領域は炎症・肉芽反応が優勢である可能性が高く, 筋層浸潤と見られたものも上皮内癌であったという症例もある. 手術時の安全域を考慮すると, 低エコー領域全体を対象と判断することは合理的であるが, 辺縁部が癌の浸潤境界とは一致しない場合が多いことは留意すべきである.

症例の一つでは、当科で用いているリニア型甲状腺用プローブが入らない舌の後方を評価することは不可能だった。この点が当院で口腔内超音波検査を行う際の課題となるが、現在では舌根レベルまで評価できる12~15MHzの高周波数小型口腔内超音波検査プローブが開発され、多くの施設で臨床に使用されている。そこで、増加傾向のある舌癌患者のDOIを評価するためには、口腔内超音波検査プローブを導入することが今後重要になるものと思われる。

4. 高齢者における認知程度と口腔機能及び現在歯数との関連

○印南 稔¹, 内川竜太郎², 志倉興紀¹, 富田美穂子¹

¹(松本歯大院・健康政策), ²(松本歯大・歯科保存)

【目的】超高齢社会を迎えた我が国は認知症患者数が年々増加し、2025年には700万人に達すると予想されている。一方で、口腔機能が全身の健康維持に重要であり、脳の活性化にも関与しているといわれている。しかし、口腔機能の改善後に認知機能が向上するかは不明である。そこで、口腔機能と認知機能の関連性を調べ、口腔機能を改善させる訓練が認知機能に与える影響を明らかにする事を目的とする。

【方法】65歳以上の高齢者70名(男:女=54名:16名)を対象に認知機能(MMSE)、現在歯数、咀嚼機能(咀嚼チェックガム:5段階評価)、咬合力(Dental Prescale)、発音機能(パ・タ・カの発音回数/1 sec)を調べ、MMSEの点数と各項目との相関関係(Spearmanの順位相関係数)を求めた。その後目的変数をMMSEの点数とした重回帰分析を行い、関連する項目を抽出した。また、MMSEによる評価(5段階:正常・軽度認知障害・軽度認知症・中等度認知症・重度認知症)を基に、認知状態と各項目との関連性を検討した。さらに、9名に対して開口訓練、発音訓練、唾液分泌促進指導を実施し、3ヶ月後のMMSEの点数を指導前と比較した。

【結果】MMSEの点数と年齢、現在歯数、咀嚼機能、発音機能との間に有意な相関が認められた。重回帰分析から、MMSEの点数は咀嚼機能、年齢の順に関連があることがわかった。また、MMSEにおける認知状態と各項目の関連では、中等度認知症に該当した人は正常者に比べ年齢が高かった。中等度認知症の人の咀嚼機能は、正常者に比較し低かった。中等度認知症の人の歯数は、正常者や軽度認知障害に該当する人より少なかった。口腔機能訓練をした9名のMMSEの点数は、指導前と比較して有意な差は認められなかった。

【考察】認知症程度は、年齢や咀嚼機能と相関が認められたことから、脳機能は加齢とともに低下し、咀嚼機能が低い人は認知症になりやすいと考えられた。さらに、中等度認知症に該当する人の歯数は少なかったため、歯を保持する事は認知症の予防に関与する事が示唆された。3ヶ月間の口腔機能訓練では認知機能の改善は認められなかったことから、改善を期待するよりも認知機能の低下を防ぐことが重要である。

5. 進行性筋ジストロフィー症における全身麻酔経験

—Duchenne型2例、福山型5例の検討—

○小川さおり, 谷山貴一, 上田敬介, 遠藤理香, 長江麻帆, 澁谷 徹

(松本歯大・歯科麻酔)

【緒言】進行性筋ジストロフィーは、進行性に筋力低下を示す遺伝性疾患で、Duchenne型、Becker型の他に、福山型などがある。われわれは、2000年から現在までに進行性筋ジストロフィー患者(Duchenne型2例、福山型5例)の全身麻酔を7例経験したので報告した。

【症例】術前血液検査では、全例でCPKが高値であったが、その他の検査は異常なかった。

【麻酔経過】Duchenne型筋ジストロフィー:導入は、プロポフォールによる急速導入を行い、ベクロニウムまたはロクロニウムを使用した。維持は、酸素・亜酸化窒素・プロポフォールで行い、フェンタニルを適宜投与した。

福山型筋ジストロフィー:導入は、セボフルランによる緩徐導入で行い、筋弛緩薬は使用しなかった。

維持は、酸素・亜酸化窒素・プロポフォール（1例）またはセボフルラン（3例）で行い、フェンタニル（1例）を使用した。すべての症例において、周術期を通じて、呼吸、循環動態ともに大きな変動は認められなかった。

【考察】麻酔管理上の問題点として、①心筋障害による循環不全、②呼吸機能障害による呼吸不全、③悪性高熱症の可能性、④筋弛緩薬に対する感受性の亢進や効果の遷延が挙げられた。Duchenne型筋ジストロフィーでは、悪性高熱症の危険因子と考えられる揮発性吸入麻酔薬は使用しなかった。一方、福山型筋ジストロフィーは、揮発性吸入麻酔薬による悪性高熱症の発症頻度は低いとされているため、4例中3例でセボフルランを使用した。